



TITLE:

睾丸腫瘍の化学療法に関する研究 第1編: Nitrofurazoneの睾丸腫瘍に およぼす影響について

AUTHOR(S):

酒徳, 治三郎; 沢西, 謙次; 小松, 洋輔; 高山, 秀則

CITATION:

酒徳, 治三郎 ...[et al]. 睾丸腫瘍の化学療法に関する研究 第1編:
Nitrofurazoneの睾丸腫瘍におよぼす影響について. 泌尿器科紀要 1968,
14(1): 41-49

ISSUE DATE:

1968-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119828>

RIGHT:

睾丸腫瘍の化学療法に関する研究

第 I 編 Nitrofurazone の睾丸腫瘍におよぼす影響について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

酒 徳 治 三 郎
沢 西 謙 次
小 松 洋 輔
高 山 秀 則

CHEMOTHERAPY OF TESTICULAR TUMOR

I. EFFECT OF NITROFURAZONE

Jisaburo SAKATOKU, Kenzi SAWANISHI, Yosuke KOMATSU
and Hidenori TAKAYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. T. Kato)*

As in malignant neoplasms general, chemotherapy of testicular tumor intends to radical cure of the focus, for which improvement of operative and irradiation treatments have intensively attempted. Observation at necropsy of the cases of testicular tumors, however, reveals that original tumor metastasized to the lung and liver in approximately a half of cases despite powerful treatments. Development of chemotherapeutic agents which are capable of generally administered is necessary to achieve the purpose of treatment.

Since the majority of testicular tumors is originated from the germinal cell, one of the valid approach for chemotherapy of testicular tumor is to develop medical agents which have marked affinity to the germinal cell with large chemotherapeutic index to somatic cells. On the points of view, studies were performed on several chemical agents in relation to experimental and clinical evidences of their effects. This report deals with the effect of nitrofurazone, one of the antispermatogenic drugs, to the testicular tumors.

Based on the toxic effect of this drug to germinal cell, Friedgood reported in 1952 that the drug is useful for treatment of human testicular tumor. However on our 14 patients with testicular tumor and on heterotransplanted tumor cell, the results of administration of the drug showed no significant difference between the treated and control groups.

I 緒 言

癌治療の最大の目的は病巣の根治であって、
睾丸腫瘍についてもこの原則に従い手術的療法
と放射線療法さらに化学療法によって治療効果
を上げるべく努力されてきた。

ここで京大における睾丸腫瘍屍剖検24例の転
移部位を観察すると⁵⁾、所属リンパ腺転移は

75.0%であり勿論高率ではあるが、血行性遠隔
転移も肝54.2%、肺45.9%などと頻度がはなは
だ高く、この点手術的療法、放射線療法などの
局処的処置のみでは根治が困難と考えられ、全
身的療法の出来る化学療法の開発が強く望まれ
る所以である。

ここで睾丸腫瘍の化学療法に関する研究を行
うにあたっては、本腫瘍が germ cell origin

という生物学的特異性について考察を加え、この特異性を利用して検討を加える必要があると思われる。

Nitrofuran の精子形成阻害作用は、1950年 Prior & Ferguson¹⁵⁾ によって始めて報告され、以降多くの学者によって、追試実証されている。この事実に立脚して、Nitrofuran を人体辜丸腫瘍に使用する試みが、1952年 Friedgood ら^{2,3)} によってはじめられた。彼等は Seminoma 4例に有効であったとし、次いで同様な報告が相次いでみられるにいたった。一方 Pierce ら¹³⁾ は無効であったと論じている。

われわれ⁶⁾ も1960年に辜丸腫瘍に対する Nitrofuran の投与についての追試報告をしたが、ここにあらためてその後の基礎的実験と追加症例について述べる。

II 基礎的実験

1. 実験材料および実験方法

人体辜丸腫瘍より無菌的に移植苗をとり、これを cortisone 処理を行なった家兎前眼房内に移植して、その発育に対する Nitrofurazone の影響を観察した。

移植苗としては Seminoma 3例、Embryonal carcinoma 3例、計6例の人体辜丸腫瘍を、手術による摘除直後、無菌的に細切して 1mm³ の組織片とした。

被移植動物としては、1,030g～1,800g の雄性家兎を使用した。実験動物を対照群と Nitrofurazone 投与群とに2分し、各群の動物に cortisone 15mg を移植2日前より全実験期間を通じて連日皮下投与した。

眼球および周囲皮膚をヒビテン液にて消毒した後、1側の眼球を脱臼させて耳側に小切開を加え、移植苗を挿入し、以後逐日その発育を観察した。同一症例からえた移植苗は、対照群と Nitrofurazone 投与群とに共通に使用した。なお移植苗の挿入が不確実な家兎では、対側の前眼房を使用した。

Nitrofurazone 投与群では、さらに日本薬局方 Nitrofurazone 末(図1)を生食水で混和し、移植当日より14日にわたり連日 0.05g/kg の割合でカテーテル挿入による経口的投与を行なった。

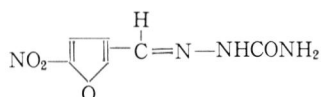


図1 Nitrofurazone の構造式

対照群、Nitrofurazone 投与群ともに、前眼房内移植苗の生着状態とその発育状態を肉眼的に観察すると共に、Nitrofurazone 投与開始後21日に全例を屠殺して移植組織の組織学的検討を行なった。

2. 実験成績

1) 肉眼的所見

移植苗 A, Embryonal carcinoma : 対照群、Nitrofurazone 投与群ともに一旦生着したが、5日目より移植苗周辺に線維化がはじまり、両群とも同程度に発育停止状態となった。従って肉眼的には両群の間に差をみとめなかった。

移植苗 B, Seminoma : 対照群においては移植苗は2日後には辺縁より放射状の組織成育があらわれ、7日まで成長をつづけ、移植苗の径は2mmに達した。しかるに Nitrofurazone 群においては全く発育を示すことなく、7日目ではほぼ移植時の状態に止まった。本例においては、両群の間に明らかに成育上の差がみられた(図2)。

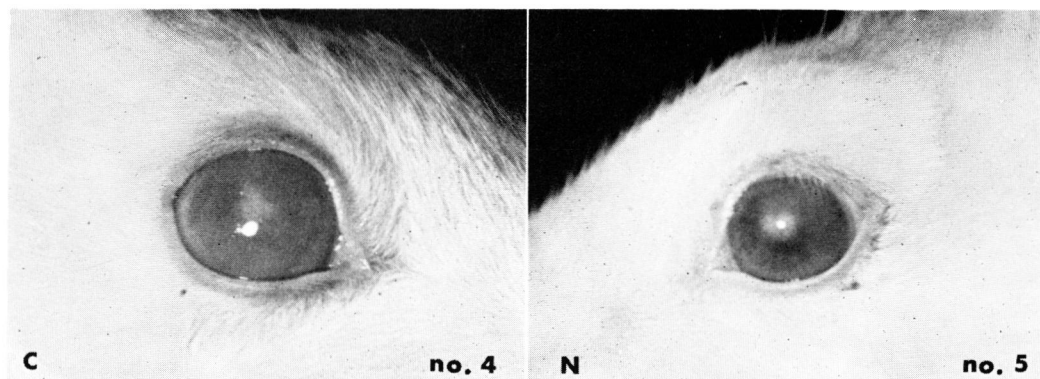


図2 家兎前眼房内移植人体辜丸腫瘍に対する Nitrofuran の影響

移植苗 : B, Seminoma, (移植後7日)

C : 対 照 N : Nitrofurazone 投与例

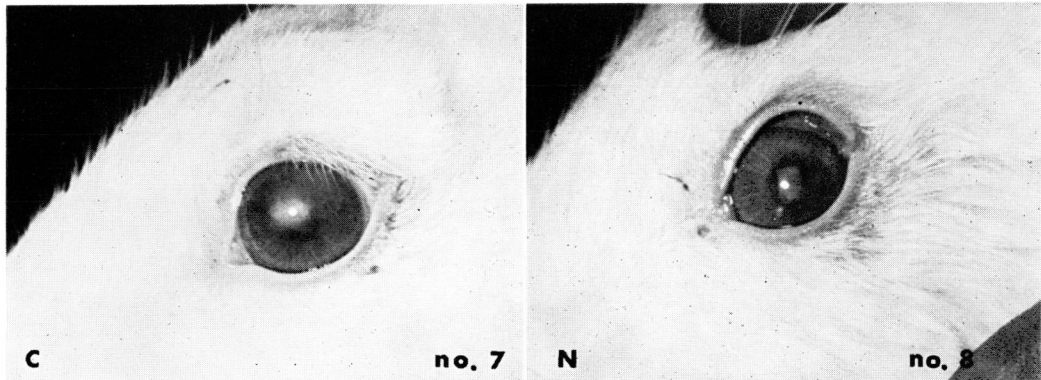


図3 家兎前眼房内移植人体睪丸腫瘍に対する Nitrofurazone の影響

移植苗：C, Seminoma, (移植後7日)

C：対 照 N：Nitrofurazone 投与例

移植苗 C, Seminoma：対照例においては移植苗はよく生着したが，その発育は比較的緩慢で7日目においてもやや増大した程度であった．これに対し Nitrofurazone 投与例では移植時と全く変動はみられなかった．以上の所見から，Nitrofurazone 投与群は対照群に比べて若干の発育抑制があると考えられた（図3）．

移植苗 D, Embryonal carcinoma：対照，Nitrofurazone 投与両群とも，移植後7日までは著明な発育はみられず，かつ対照例では21日目においては退縮を示しており，本移植苗に対する抑制効果は不明であった．

移植苗 E, Embryonal carcinoma：対照群にては移植後7日で約2倍の径に発育を示し，以後は血管の新生充盈が著明で発育は停止の状態を示した．Nitrofurazone 群においても移植苗の生着は良好で，7日において対照と同様の発育をとげた．以後は血管新生は対照群ほど著明ではなく，発育も緩慢となった．本移植苗に対する Nitrofurazone の影響はほとんどないものと考えられた．

移植苗 F, Seminoma：対照群，Nitrofurazone 投与群ともに生着はなく，かなり良好な成育をつづけ

た．しかし7日以後の発育状態は Nitrofurazone 群においてやや不良であり，軽度の抑制効果があるように考えられた．

2) 組織学的所見

移植後21日目に屠殺して，前眼房内移植組織を組織学的に HE 染色で検討を加えた．

腫瘍組織あるいは悪性細胞は全例とも組織学的になお遺残していることが証明された．その組織学的所見の概要は表1に示す通りであって主要所見は組織辺縁よりの毛細血管新生，円形炎症性細胞浸潤，および線維化であった．

これらの項目に関して各移植苗について観察すると，一般に対照群に比して Nitrofurazone 投与群の方が線維化の傾向がやや強いようであった．しかし，毛細血管の新生はかえって対照群の方に著明な標本が多かった．一方炎症細胞の浸潤は対照群よりも Nitrofurazone 群の方が概して高度であった．しかしながら全身的に観察して，組織学的に Nitrofurazone の効果を21日の標本で判定するのは困難と思われた．

3) 小 括

人体睪丸腫瘍の家兎前眼房内移植苗の発育におよぼす影響を，上記の成績から考察すると次のように考え

表1 移植苗の組織学的所見（21日目）

移 植 苗	対 照 群					Nitrofurazone 群				
	癌の存在	組織炎細胞浸潤	細血管新生	線維化		癌の存在	組織炎細胞浸潤	細血管新生	線維化	
A Embryonal Carcinoma	+	++	+	++		+	++	+	++	
B Seminoma	+	+	++	++		+	++	+	++	
C Seminoma	+	+	+	+		+	+	+	++	
D Embryonal Carcinoma	+	++	++	+		+	++	++	++	
E Embryonal Carcinoma	+	+	++	+		+	+	+	+	
F Seminoma	+	+	++	+		+	++	+	++	

表2 他種移植辜丸腫瘍に対する Nitrofurazone の影響 (観察期間21日)

移植苗	対 照 群		Nitrofurazone 投与群			
	動物(体重)	前 処 置	動物(体重)	前 処 置	Nitrofurazone 量	抑 制 効 果
A 塚○ 24才 Embryonal Ca.	No. 1 (1,500g)	Cortisone	No. 2 (1,700g)	Cortisone	0.05g/kg	—
B 河○ 31才 Seminoma	No. 4 (1,120g)	15mg Subcut.	No. 5 (1,030g)	15mg Subcut.	Oral 14日間連日	+
C 富○ 52才 Seminoma	No. 7 (1,500g)	移植2日前 より	No. 8 (1,450g)	移植2日前 より		±
D 横○ 24才 Embryonal Ca.	No. 10 (1,500g)	14日間連日	No. 11 (1,900g)	14日間連日		—
E 板○ 20才 Embryonal Ca.	No. 16 (1,800g)		No. 17 (1,420g)			—
F 船○ 28才 Seminoma	No. 19 (1,400g)		No. 20 (1,500g)			±

られる。

6移植苗中、Embryonal carcinoma の3例では Nitrofurazone 投与群と対照群の間には、何ら相違はみられなかった。しかし Seminoma の2移植苗においては、Nitrofurazone 群は対照群に比べて、やや抑制的であったと判断され、他の1例移植苗Bでは、Nitrofurazone 投与群では対照群に比べて移植腫瘍の発育は明らかに遅延を認めた(表2)。

III 臨床実験

1. 実験対象および実験方法

京都大学付属病院泌尿器科において取扱った辜丸腫瘍患者に対し、除辜術、放射線療法、後腹膜リンパ腺

切除術などを行なった症例に Nitrofurazone を入院中および退院後に投与し、経過を観察した。1966年12月までに、Nitrofurazone 投与開始後2年以上を経過し、かつ転帰の明確なものは14例である(表3)。

患者の年齢は最低20才、最高55才で、組織学的診断による分類では純 Seminoma 4例、Embryonal carcinoma 7例、Teratocarcinoma 1例、Seminoma と Teratocarcinoma の混合型1例および Embryonal carcinoma と Choriocarcinoma の混合1例である。

Nitrofurazone 投与量は初回 0.1~0.2g よりはじめ、逐次漸増して 0.8~1.2g を維持量とし、可能なかぎり長期間にわたって経口的に投与した。最短7

表3 Nitrofurazone 臨床的使用例

症 例	年 令	投 与 開 始	診 断	転 移	併 用 療 法	Nitrofurazone 量	副 作 用	転 帰
1	33	1960. 7	左 S	+	O	0.4× 7日		1月 死亡
2	29	1960. 11	左 胎	+	O+L	(0.15~0.5)× 46日 計 13.5	+	1年4月 死亡
3	20	1960. 11	左 胎		O	(0.1~0.5)× 482日 計 266		4年 生存
4	20	1961. 8	左 胎	+	O+L	0.5× 22日 計 11		5月 死亡
5	28	1961. 11	右 S	+	O+R	(0.5~0.8)× 34日 計 25	+	3年3月 死亡
6	52	1962. 1	左 T	+	O+R+L	(0.2~0.8)× 8日 計 3.2	+	2年 死亡
7	25	1962. 2	右 S・T	+	O+L	(0.2~0.6)× 27日 計 12.4		5月 死亡
8	26	1963. 8	左胎・絨		O	(0.8~1.0)× 126日 計 120.4	+	1年 死亡
9	23	1963. 8	右 胎	+	O+L	(0.2~0.8)× 50日 計 220	+	3年2月 生存
10	28	1963. 11	右 胎		O+L	(0.2~1.2)× 160日 計 124		3年 生存
11	26	1964. 2	左 S		O+R	(0.2~1.0)× 136日 計 105		2年8月 生存
12	23	1964. 7	右 胎	+	O+L	(0.1~0.8)× 67日 計 41.2	+	1年4月 死亡
13	27	1964. 11	左 S		O+R	(0.2~1.0)× 112日 計 98.6		2年 生存
14	30	1964. 11	右 胎	+	O+L	(0.2~1.0)× 77日 計 66.4		2年 生存

S : Seminoma 胎 : 胎生癌 T : 奇形癌 絨 : 絨毛癌 O : 除辜 L : リンパ腺摘 R : 放射線照射

日、最長482日にわたり、投与総量も最高例では266 gに達している。これらの全症例とも、他の制癌剤は全く使用しなかったが、ほとんど全例においてビタミンB複合剤を併用投与した。

2. 実験成績

全例14例の内、死亡8例、生存6例となっている。最長生存例は Embryonal carcinoma の482日間投与例の4年であって、5年以上の生存例はえられていない。次いで3年2カ月、3年、2年8カ月、2年、1年となっていて、今後の追跡が必要と考えられる。ここで同期間中に経験しれ Nitrofurazone 非投与例10例中死亡3、転移再発生存3、無再発転移で健康4、に比べると各々の症例は少いがほとんど差がないように思われる。このように成績は決して満足すべきものではないが、投与開始時に既に転移を証明していたものが9例を占めていた点も考慮に入れるべきかと考えられる。さらに腫瘍細胞型も種々のものが含まれ、これに対する他の治療法も区々であるので、総合的な結論をうるためにはさらに症例を加えて検討を重ねる必要があると思われる。

また肺 その他に 転移巣を有したものでは、Nitrofurazone 投与による腫瘍の縮小や消失をみたものは1例も証明されなかった。

副作用の明らかなものは14例中6例で、主なものは食思不振ならびに胃症状であった。その他四肢神経痛が1例に認められた。しかしながら、食思不振ははたして薬剤の副作用によるものか、腫瘍の進展に伴うものか不明であった症例も存在した。

IV 総括ならびに考按

睪丸腫瘍に対しては、内外ともに各種の抗腫瘍剤が利用されている¹⁹⁾が、特定の腫瘍に対する治療効果を改善するためには、次のような方法が考えられる。すなわち表4に示すように、第Iに腫瘍細胞全般に対して、共通して作用の強力なものをえらぶ方法がある。

表4 睪丸腫瘍に対する化学療法剤の選択法

- | |
|-------------------------|
| I. 腫瘍全般に対する作用の強力なもの |
| II. 臓器(睪丸)の特異性に立脚する方法 |
| 1. 精細胞由来の腫瘍 |
| 2. 精上皮障害作用の強力なもの |
| 3. Germ cell と Host の関係 |

また他方では第IIに、各腫瘍ならびにその発生母臓器の特異性を考慮において解決に努める

方法が考えられる。

後者の approach の代表的なものとしては、Huggins らによって開拓された前立腺癌に対する内分泌療法がある。今、睪丸腫瘍について、これと analogous に考えると、次のような生物学的特異性が浮び上って来る。

第1には睪丸腫瘍の大部分のものが、精細胞由来 germinal cell origin である点である。これより演繹すると、第2にはその母細胞である germ cell を強力に破壊する手段を選び出すことが、睪丸腫瘍に対する化学療法解決の1つの緒となりうると思える。さらにかかる approach が、本腫瘍にとって好都合なことがある。それは第3の germ cell と host との関係であって、germ cell origin の細胞が、たとえ完全に破壊されたとしても、体細胞 somatic cell に対する影響が少なければ、host の生命保持は保証されるわけである。

一般に腫瘍化して自律性をもち、かつ未分化型細胞は母細胞の本来の性質を失っているといえ、たとえば造血系の腫瘍である白血病、前立腺癌、乳癌などのごとく比較的化学療法に反応する腫瘍はその抗腫瘍剤によって正常母細胞すなわち骨髓、前立腺上皮、乳腺なども選択的に破壊をうけることが知られている。

睪丸腫瘍においても、これが germinal cell origin である点からその母細胞である精細胞を強力に破壊し、造精機能を阻害する手段をえらぶことにより、睪丸腫瘍に対する化学療法解決の緒となると考えられる。

ここで精細胞の造精機能に対する破壊的因子

表5 Destructive Factors for Spermatogenesis

- | |
|-------------------------|
| I Physical Factors |
| 1 Radiation |
| 2 Temperature |
| II Chemical Factors |
| 1 Hormones |
| 2 Antineoplastic Agents |
| 3 Nitrofurans |
| 4 Heavy Metals |
| 5 Vitamins & Nutrition |
| 6 Others |

をあげると表5のごとくとなる。血行障害などの生物的因子以外に、物理的因子としては放射線照射や高温環境があげられている。また化学物質としては、種々のホルモン、抗腫瘍剤、Nitrofurane 誘導体、重金属塩、ビタミン、栄養障害など多くの報告が見られる。

著者は本編においては Nitrofurane 系の薬剤 Nitrofurazone をとりあげて実験的ならびに臨床的研究を試みた。

Nitrofurane の精細管上皮に対する造精機能障害作用は、1950年 Prior & Ferguson¹⁵⁾ がラットに furadoxyl を投与したところ、睪丸組織に退行性変化があらわれる事実を記載したのがはじめである。即ち間細胞、精祖細胞、Sertoli 細胞は影響されないが第1次精母細胞は極めて減少し、第2次精母細胞、精娘細胞、成熟精子は精細管内で消失する。さらに管内には変性による多核巨細胞が出現し、この変化は飢餓時、放射線被爆後、nitrogen mustard 投与後、停留睪丸時にみられる睪丸組織像と酷似している。しかしこれらの所見は投与中止後4～6週間で恢復するといわれている。Nelson & Steinberger¹⁰⁾ も1952年に Nitrofurane はラット睪丸において第1次精母細胞の段階において一過性の造精機能停止をおこすことを報告している。また Miyaji ら⁸⁾ も Nitrofurazone やその他数種の Nitrofurane 誘導体でラット睪丸に破壊性変化があらわれると記載している。

人体睪丸におよぼす Nitrofurane 投与の報告は Nitrofurantoin の場合に研究されている。Carroll & Brennan¹⁾ および Waishren & Crowley²⁵⁾ は Nitrofurantoin 投与後の少数例の睪丸生検組織像には異常はないと述べており、また Schmidt¹⁸⁾ は投与前後に精子数の変動は見られなかつたと報告している。1957年 Nelson & Bunge⁹⁾ は19才より35才にいたる健康男子36例を学生と囚人から選んで精液検査を行なつた後に Nitrofurantoin の10mg/kg を2～4週間にわたって投与した所次のような結果を得ている。36例中18例は投与前後において総精子数に変化はなく、そのうち12例は睪丸生検像においても異常はなかつた。5例に軽度の総精子数の減少が見られたが生検組織像は正常

で、真の抑制とは考えられない。5例においては投与後5～8週目になお総精子数の減少がみられた。しかし9～12週で正常に恢復した。またこれらの例でも睪丸生検像には異常はなかつた。残りの8例には総精子数の減少とともに睪丸組織像にも薬剤の影響をみとめた。すなわち造精機能停止および精子形成低下の所見であって多核細胞の出現もみとめられた。しかしさらに高度の破壊の所見はなく精液所見も4～13週間後に恢復したと述べている。

このような Nitrofurane の精子形成障害作用機転は、Paul, Kopko, Bender & Everett¹¹⁾ の in vitro におけるラット睪丸組織に対する実験から、睪丸性細胞の carbohydrate metabolism と oxygen consumption を障害するためであると説明されていて、この機転は停留睪丸における場合と同様に考えられている。

かかる見地から睪丸腫瘍治療剤として Nitrofurane が擡頭して来たのである。Nitrofurane の最初の臨床使用報告は1952年 Friedgood 等^{21,23)} によるものであって、彼等は4例の Seminoma と6例の転移巣を有する前立腺癌に Nitrofurazone 1日量4.0g を3週間にわたって投与し、その結果 Seminoma において癌細胞数の減少、有糸分裂の低下、線維化、部分的壊死の発現をみとめている。次いで Wildermuth²⁰⁾ は1955年に肺転移を伴った Embryonal carcinoma に Nitrofurazone を投与した所、X線的に肺転移巣は治癒した。しかしこの症例は2年後脳転移のために死亡し、剖検によって肺には瘢痕性変化のみをみるにすぎなかつたと記載している。1958年 Politano ら¹⁴⁾ は広汎な肺転移を有する Seminoma の症例に Nitrofurazone の多量投与を行なつたところ、睪丸萎縮と臨床的な腫瘍の軽快をみとめたと報告している。彼等は Nitrofurazone は Seminoma に cancerocidal に働くと考えている。しかしこの症例は投与中止後32日に死亡している。同じ1958年に Szczukowski, Daywitt & Ebrick²²⁾ も肺転移を伴った奇形癌に2カ月間の放射線療法を行なつた後に Nitrofurazone の投与を行なつて、転移巣の消失をみとめたが、末梢神経炎のために投薬を中止したところ、9カ月後に肺転移が再発し

て死亡した例を報告している。1960年Putnan¹⁶⁾は chemotherapy of genitourinary cancer という綜説の中で, Seminoma に対する Nitrofurantoin の役割について論じている。また Karol¹⁷⁾は2例の治験例を報告している。すなわち彼の第1例は肺および後腹膜転移を伴った Embryonal carcinoma の36才の男子で, furadoxyl を2.0 g 投与したところ, 悪心嘔吐をみとめたので1.5 g に減量して34日間に50 g を投与し, さらに放射線療法を1,000r 行なったところ, 3年後の現在健康で就労しているという。また第2例は転移のない47才の Embryonal carcinoma であって furadoxyl 総量25 g の投与により3カ月間健康であるという。また Hayllar, O'Neal & Dotterer⁴⁾は放射線療法後に肺転移をみとめた Embryonal carcinoma の例に初回1.5 g を投与し副作用があったので0.5 g に減量して使用したところ, 肺病巣は好転して退院後自動車のセールスマンをしているという。

しかしながら Pierce, Dixon & Verney¹³⁾はこの Nitrofurantoin の抗睪丸腫瘍作用に疑問をいだいている。すなわち彼等は正常睪丸に壊死を発生せしめる量の Nitrofurazone を可移植性ラット睪丸腫瘍物に投与しても抗腫瘍作用はみられず, また2種の人体睪丸腫瘍を cortisone 処理をしたハムスターに異種移植してこれに Nitrofurazone を投与しても反応しなかったので, 睪丸腫瘍に対して Nitrofurazone の使用はあまり意味がないと論じている。

著者は共同研究者とともに, 睪丸腫瘍に対する Nitrofurantoin 投与3例について1960年11月の日本泌尿器科学会関西地方会において発表した⁶⁾。以後この問題に興味をおぼえて上記のような基礎実験と, 臨床実験の追加とを試みたのである。

人体腫瘍の家兎前眼房内移植実験は, 本邦でも高橋^{23) 24)}, 鈴木^{20) 21)}が泌尿器科領域において研究を行なっている。著者も本法を利用して, 人体睪丸腫瘍を家兎前眼房内に他種移植し, その移植組織に対する Nitrofurazone の効果を観察した。症例が少なく, 結論をいそぐのは甚だ危険ではあるが, 実験結果からみると, Embryonal carcinoma に比べると Seminoma

には若干の抑制作用があるように思われた。

しかしながら, 各型の睪丸腫瘍を含む14臨床例に Nitrofurazone を投与した成績は, 残念ながら悲観的なものであったが, なお今後症例を増加して検討を加える余地はあるものと考えられる。

Nitrofurazone の投与量としては普通多くの学者は1日量1.5~2.0 g と記載しているが, 実際には副作用の発現のために困難なことが多く, Hayllar⁴⁾は1日量を0.5 g としている。著者も副作用を恐れて初回0.1~0.2 g より次第に増量して0.8~1.2 g を一応維持量として使用している。

副作用としては他の Nitrofurantoin 剤と同様に食思不振, 悪心, 嘔吐などがあり, これには chlorpromazine の投与がよいといわれている。本剤の重要な副作用は神経障害であって, Friedgood 等^{2, 3)}は傾眠, 言語障害, 四肢のしびれを副作用としてみとめ, Szczukowski²²⁾等は末梢神経炎を, また Karol¹⁷⁾, Hayllar 等⁴⁾も末梢神経障害の副作用の発現を記載している。著者の症例ではこのような副作用はなかった。神経障害に対しては Vitamin B 剤が試用されている。

睪丸腫瘍の組織発生論については1946年Friedman & Moore の卓越した論文によってその系統が明らかにされた。酒徳等¹⁷⁾はこの学説をさらに進めて報告を行なっているのでこの観点から Nitrofurantoin の抗睪丸腫瘍作用について考察を行ないたい。Friedman 等はほとんどすべての睪丸腫瘍は germ cell origin であり, その分化の方向の相違により Seminoma および Embryonal tumor, Teratoma が形成されると述べている。酒徳らはさらに Seminoma は spermatocytogenetic differentiation の方向に進展する腫瘍で seminoma cell は primary spermatocyte に相当する腫瘍細胞と推定した。Nelson 等の論文のごとく Nitrofurantoin が spermatocyte の段階において細胞分裂阻止的に働くものとすれば, 酒徳らの説によると Seminoma に対しても抗腫瘍性作用を有してもよいと想像される。しかるに Embryonal tumor は parthenogenetic (ontogenic) differentiation

の方向に腫瘍化した somatic embryonal element に由来するものと考えられているので、germ cell 本来の性質は失われていて、この意味では本腫瘍に Nitrofurazone が有効であるか否かはなお疑問があると考ええる。さらに酒徳らは Embryonal tumor は somatic embryonal element の腫瘍化したものであるため totipotency を有していて、そのために本腫瘍はいわゆるみかけ上の 良性化現象を有すると考えているので、この点より考えると胎性腫瘍の薬効判定には細心の注意を要するものと考ええる。

睪丸腫瘍は germinal cell origin である点より、somatic cell との化学療法係数の大きな薬剤を見出すことは、他の somatic cell origin の腫瘍よりは可能性が大きいと考えられる。この意味で泌尿器科領域では前立腺癌の抗男性ホルモン療法に次ぐ特異的な化学療法が比較的近い将来に開拓されるであろうと期待され、Nitrofurazone 系の薬剤の開発が切望される次第である。

V 結 語

睪丸腫瘍の大部分のものが germinal cell origin である点から体細胞との間の化学療法係数が大きい薬剤を見出すことによって、他の somatic cell origin の腫瘍とは異なった approach が考えられる。

本編においては Nitrofurazone 等の Nitrofurazone 系化合物には抗精子形成作用がある事実より、睪丸腫瘍の抗腫瘍剤として投与を試みた文献について考察を加えた。また基礎的実験としては、他種移植睪丸腫瘍に対する Nitrofurazone の効果を検討し、Seminoma には軽微ながらも抑制効果をもとめた。さらに14例の睪丸腫瘍患者に Nitrofurazone の投与を行なった。臨床成績は決してよいものではなかったが投与期間が未だ短かく、結論をうるまでにはさらに長期間にわたる多数例の経験を重ねる必要があると考えられる。最後に本剤の作用機序に関して、睪丸腫瘍の組織発生論から若干の考察検討を試みた。

本論文の要旨は1966年12月大阪市で開催された日本癌治療学会総会シンポジウム「睪丸腫瘍」において著者の一人酒徳が口演した。

搁筆するにあたり恩師稲田名誉教授の御指導ならびに加藤教授の御校閲に深謝する。

参 考 文 献

- 1) Carroll, G., Brennan, R. V. and Jacques, R. : Furadantin : Human blood level and urinary concentration, South. M. J., **48** : 149, 1955.
- 2) Friedgood, C. E. and Ripstein, C. B. : The effect of nitrofurazone on tumors of the human testis and prostate gland. Surgical Forum. Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1952.
- 3) Friedgood, C. E., Danza, A. L. and Boccabella, A. : The effects of nitrofurans on normal testis and on testicular tumors (seminoma). Cancer Res., **12** : 262, 1952.
- 4) Hayllar, B. L., O'Neal, A. H. and Dotterer, J. A. : Metastatic testicular tumor treated with a maintenance dose of nitrofurazone., J. Urol., **84** : 565, 1960.
- 5) 稲田務・酒徳治三郎：睪丸腫瘍，最新医学，**20** : 655, 1965.
- 6) 稲田務・酒徳治三郎・沢西謙次・田中正躬・中川隆：Nitrofurazone 系化合物の使用経験，泌尿紀要，**7** : 447, 1961.
- 7) Karol, H. J. : Nitrofurans in Treatment of malignant testicular tumor., J. Urol., **84** : 120, 1960.
- 8) Miyaji, T., Miyamoto, M. and Ueda, Y. : Inhibition of spermatogenesis and atrophy of the testis caused by nitrofurazone compounds. Acta Path. Jap., **14** : 261, 1964.
- 9) Nelson, W. O. and Bunge, R. G. : The effect of therapeutic dosages of nitrofurazone (Furadantin) upon spermatogenesis in man. J. Urol., **77** : 275, 1957.
- 10) Nelson, W. O. and Steinberger, W. : The effect of furadoxyl upon the testis of the rat. Anat. Rec., **112** : 367, 1952.
- 11) Paul, H. E., Paul, M. F., Kopko, F., Bender, R. C. and Everett, G. : Carbohydrate metabolism studies on the testis

- of rats fed certain nitrofurans. *Endocrinol.*, **53** : 585, 1953.
- 12) Paul, M. F., Paul, H. F., Kopko, F., Bryson, M. J. and Harrington, C. : Inhibition by furacin of citrate formation in testis preparations., *J. Biol. Chem.*, **206** : 491, 1954.
- 13) Pierce, G. B., Dixon, F. J. and Verney, E. L. : A critical evaluation of furacin as an antitesticular tumor agent., *J. Urol.*, **84** : 569, 1960.
- 14) Politano, V. A., Leadbetter, G. W. and Leadbetter, W. F. : Use of furacin in treatment of testicular tumors : A case report., *J. Urol.*, **79** : 771, 1958.
- 15) Prior, J. T. and Ferguson, J. H. : Cytotoxic effect of a nitrofurantoin on the rat testis., *Cancer*, **3** : 1062, 1950.
- 16) Putnan, R. C. : Chemotherapy of genitourinary cancer., *J. Urol.*, **83** : 1, 1960.
- 17) 酒徳治三郎・卜部敏人・三浦武芳：辜丸腫瘍の組織発生論について. 泌尿紀要, **3** : 261, 1957.
- 18) Schmidt, K. H. : Furadantin bei Harnwegsinfektionen., *Münch. Med. Wschr.*, **96** : 1516, 1954.
- 19) Solomon, J., Steinfeld, J. L. and Bateman, J. R. : Chemtherapy of germinal tumors., *Cancer*, **20** : 747, 1967.
- 20) 鈴木正貢：人体泌尿器腫瘍の家兎前眼房内移植 第1編 予備実験. 泌尿紀要, **5** : 217, 1959.
- 21) 鈴木正貢：人体泌尿器腫瘍の家兎前眼房内移植 第2編 本実験. 泌尿紀要, **5** : 464, 1959.
- 22) Szczukowski, M. J., Daywitt, A. L. and Ebrich, H. : Metastatic testicular tumor treated with nitrofurazone : Report of case., *J. A. M. A.*, **161** : 1066, 1958.
- 23) 高橋博元：前立腺組織の動物眼前房内移植実験（第1編）家兎についての自家移植および同種移植. 日泌尿会誌, **49** : 959, 1958.
- 24) 高橋博元：前立腺組織の動物眼前房内移植実験（第2編）前立腺腺種の家兎およびモルモット前眼房内異種移植. 日泌尿会誌, **49** : 1171, 1958.
- 25) Waisbren, B. A. and Crowley, W. : Nitrofurantoin : Clinical and laboratory evaluation., *A. M. A. Arch. Int. Med.*, **95** : 653, 1955.
- 26) Wildermuth, O. : Testicular cancer : Management of metastasis with report of new chemotherapeutic agent., *Radiology*, **65** : 599, 1955.

(1967年9月19日受付)